Aus der Medizinischen Klinik der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning)

Vergleichende Untersuchungen über den Histamin- und Serotonin-Antagonismus von Monophenylbutazon, Dimethylaminoaethanolbitartrat, Isopropyl-Antipyrin, Carisoprodol, Trasylol, Resplant und Pitressin am Meerschweinchen-Asthmatest

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

1963

von
Peter Miller
aus Langenargen

1964 M 149

Dekan: Professor Dr. med. Adolf Windorfer

Referent: Professor Dr. med. Norbert Henning

Tag der mündlichenPrüfung: 30.7.1963

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Sonderabdruck aus

ALLERGIE *und* ASTHMA

Organ der Gesellschaft für Allergie- und Asthmaforschung der DDR und der Deutschen Gesellschaft für Allergie- und Immunitätsforschung

JOHANN AMBROSIUS BARTH / VERLAG / LEIPZIG

Band 10 **August 1964** **Heft 4**

Vergleichende Untersuchungen über den Histamin- und Serotonin-Antagonismus von Monophenylbutazon, Dimethylaminoaethanolbitartrat, Isopropylantipyrin, Carisoprodol, Trasylol, Resplant und Pitressin am Meerschweinchen-Asthmatest

Mitteilung I

Von L. ZICHA, D. BERGNER, P. MILLER und H. KRATSCH

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen
(Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning)

Mit 11 Abbildungen

Bei der Prüfung der Wirkungsqualitäten von Pharmaka hat sich im Laufe der letzten Jahre zur Ermittlung der histamin-, serotonin- und azetylcholinantagonistischen Eigenschaften der Asthmatest am Meerscheinchen bewährt (46, 47, 64, 66, 69). Mit Hilfe dieser Methode war es möglich geworden, im Tierversuch nicht nur gewisse Anhaltspunkte für qualitative Wirkungsunterschiede therapeutisch applizierter Substanzen zu erhalten, sondern es gelang auch durch eine Modifikation der Methodik Aussagen über die Pharmakodynamik, insbesondere über Beginn, Maximum und Dauer der Effekte zu erhalten. Der Abbruch des jeweiligen Versuchs zum Zeitpunkt des Eintretens der bradypnoischen Phase reduzierte die Tachyphylaxie auf ein Minimum, so daß selbst bei mehrmonatiger täglicher Kontrolle keine wesentlichen Schwankungen bei Meerschweinchenkollektiven zu beobachten waren.

Unter Anwendung des Meerschweinchen-Asthmatestes wurden bislang bereits mehr als 160 verschiedene Substanzen vergleichend geprüft. Es war gelungen, auf diese Weise vor der klinisch-therapeutischen Anwendung Antihistaminika, Heparinoide, synthetische Glukokortikoide und eine Reihe ihrer Ester, Antiphlogistika, Analgetika und Muskelrelaxantien bezüglich ihrer Wirkungsdauer und insbesondere auf ihren Histamin-, Serotonin- und Azetylcholinantagonismus zu untersuchen (46, 47, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69).

Die vorliegende Arbeit sollte sich insbesondere mit der Erfassung des Histamin- und Serotoninantagonismus einer antiphlogistisch wirksamen Substanz der Pyrazolonreihe (Monophenylbutazon), eines Muskelrelaxans (Carisoprodol), einer vorwiegend analgetisch wirkenden Substanz (Isopropylantipyrin) und des Dimethylaminoaethanolbitartrats nach einmaliger und wiederholter sowie getrennter und gemeinsamer parenteraler, d. h. intraperitonealer Applikation befassen (70). Ferner blieb zu prüfen, inwieweit ein kininantagonistisches Prinzip, das Trasylol, neben seinen typischen Effekten (3, 4, 5, 7, 13, 14, 15, 16, 21, 22, 24, 26, 33, 34, 41, 48, 52, 56, 57, 58, 59, 60, 61) auch eine Histamin- und Serotoninhemmung bewirkt. Außerdem sollte Pitressin (1, 8, 10, 18, 20, 29, 42, 45, 51, 54), das neben seinen rein hormonalen Effekten auch Wirkungen auf glattmuskelige Organe außerhalb

des Bereiches endokrinologischer Drüsen zu entfalten vermag, schließlich ein Pflanzenextrakt mit offenbar unspezifischem Reizkörpereffekt (Resplant, 2, 9, 19, 23, 27, 31, 32, 36, 37, 50, 55) mit Hilfe des obenerwähnten Tests untersucht werden.

Methodik

Für jede Testung wurden Meerschweinchen im Gewicht von 250 bis 350 g verwendet. Zur Ermittlung der Expositionszeiten bis zum bradypnoischen Stadium (17, 25, 28) wurden die Tiere einzeln der Inhalation einer 1‰igen Lösung von Histamindihydrochlorid und anschließend einer 2‰igen verdünnten Serotonin-Kreatinin-Sulfat-Lösung ausgesetzt. Für den Versuch wurden die Meerschweinchen in ein zylindrisches Zweiliter-Glasgefäß gesetzt. Das Glasgefäß war mit einem Schliffdeckel dicht verschlossen, der die Aerosol-Zuleitung und Ableitung über zwei Öffnungen zuließ. Zur Herstellung des Inhalates diente ein Pari-Universal-Aerosol-Gerät mit einer Pari-Primus-Düse (20 Liter Leistung pro Minute, Teilchengröße 0,2 bis 5 μ, 1 atü). Bei den Versuchen wurden nur Tiere mit weniger als 60 Sekunden Inhalations-Ausgangswert verwendet.

In Tabelle 1 sind die chemischen Formeln, Handelsnamen, verschiedene Applikationsweisen sowie die angewandten Dosen von zehn getesteten Substanzen zusammengestellt.

Tabelle 1

Chemische Bezeichnung	Präparat Handelsname Firma	Dosis und Applikationsweise
Monophenylbutazon	Reinsubstanz (Fa. Asche & Co., Hamburg)	i. p. 100 mg und 150 mg/kg Tier
Dimethylaminoaethanolbitartrat	Reinsubstanz (Fa. Asche & Co., Hamburg)	i. p. 6 mg/kg Tier
Isopropylantipyrin	Reinsubstanz (Fa. Asche & Co., Hamburg)	i. p. 100 mg/kg Tier
Carisoprodol	Reinsubstanz (Fa. Asche & Co., Hamburg)	i. p. 100 mg/kg Tier
Monophenylbutazon	Myotonal (R)	i. p. 100 mg/kg Tier
Dimethylaminoaethanolbitartrat	(Fa. Asche & Co., Hamburg)	i. p. 6 mg/kg Tier
Isopropylantipyrin		i. p. 100 mg/kg Tier
Carisoprodol		i. p. 100 mg/kg Tier
	Trasylol (R) (Fa. Bayer, Leverkusen)	i. p. 20000 I. E. kg/Tier
	Resplant (R) (Dr. Wilmar Schwabe, Karlsruhe)	i. m. 3,3 ml der Original-ampulle/kg Tier
	Pitressin (R) (Fa. Parke & Davis, London)	i. p. 30 I. E./kg Tier

Die histamin- und serotoninantagonistischen Effekte jeder Substanz wurden an der Verlängerung der Inhalationszeiten gemessen und die Ergebnisse mit statistischen Methoden ausgewertet. Signifikanz wurde für ein $P = < 0{,}05$ angenommen. Die Histamin- und Serotoninhemmung durch die einzelnen Substanzen wurden jeweils 1, 3 und 6 Stunden nach i. p. Applikation und später in täglichen Abständen bis zum Erreichen der Ausgangswerte geprüft. Als Wirkungseintritt wurde die erstmalige signifikante Verlängerung der Inhalationszeiten gewertet, während mit dem letzten, noch signifikanten Wert die Beendigung der Wirkung gleichgesetzt wurde. Als Wirkungsmaximum wurde der Wert der längsten Inhalationszeit angenommen.

Ergebnisse

Die intraperitoneale Applikation von je 100 mg und 150 mg Monophenylbutazon je Kilogramm Tier ergab bereits nach wenigen Stunden signifikante Anstiege der Inhalationswerte gegenüber dem Histamin- und Serotonin-Aerosol. Die Wirkungsdauer betrug sieben bzw. vier bis fünf Tage mit dem Wirkungsmaximum sechs Stunden nach Applikation des Monophenylbutazons (Abb. 1 und 2).

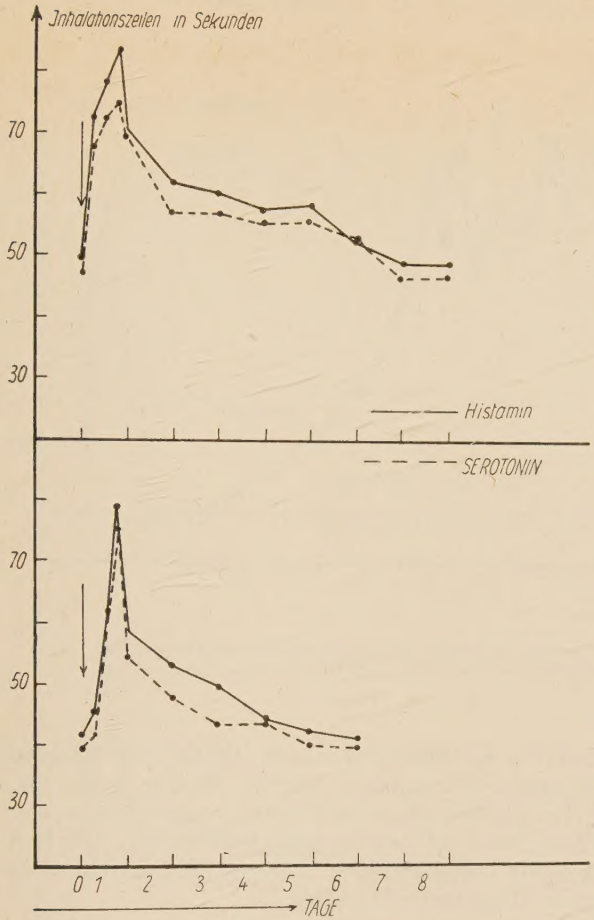

Abb. 1. Der Einfluß einer einmaligen Applikation von 100 mg Monophenylbutazon/kg Tier auf die Inhalationszeiten beim Histamin- und Serotoninasthma des Meerschweinchens (12 Tiere)

Abb. 2. Der Einfluß einer einmaligen Applikation von 150 mg Monophenylbutazon/kg Tier auf die Inhalationszeiten beim Histamin- und Serotoninasthma des Meerschweinchens (12 Tiere)

Mehrmalige Injektionen, die bis zum vierzehnten Tage täglich durchgeführt wurden, wobei jeden dritten Tag nach einer, drei und sechs Stunden, die anderen Tage nur sechs Stunden nach i. p. Injektion getestet wurde, führten zu einem anhaltenden Anstieg der Inhalationswerte. Zwischen dem achten und zehnten Tag wurde ein Maximum erreicht. Es fiel hierbei auf, daß die Inhalationswerte gegenüber Serotonin vom siebenten bis elften Tag wesentlich höher waren als bei Histamin. Ab fünfzehntem Tag wurde nicht mehr injiziert und die Werte fielen gleichmäßig bis zu den Ausgangswerten, die vierundzwanzig Tage nach Beginn des Versuches erreicht wurden. Signifikanz ließ sich bereits eine Stunde nach der ersten Applikation errechnen und hielt bis zum zweiundzwanzigsten Versuchstage an (Abb. 3).

Im Gefolge einer einmaligen Injektion von 6 mg Dimethylaminoaethanolbitartrat je Kilogramm Tier kam es zu einem schnellen Anstieg der Inhalationszeiten gegenüber Histamin und Serotonin mit den Maximalwerten drei Stunden nach Applikation. Signifikanz konnte von einer Stunde nach i. p. Injektion bis zum fünften Tage ermittelt werden. Sechs Tage nach Versuchsbeginn lagen die gleichen Inhalationszeiten wie vor der Injektion vor (Abb. 4).

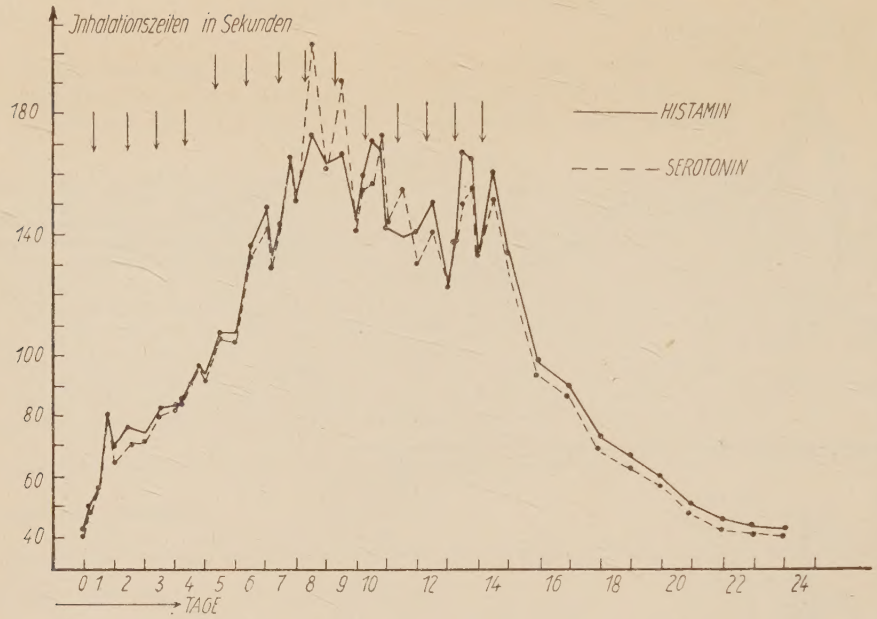

Abb. 3. Der Einfluß einer mehrmaligen Applikation von 100 mg Monophenylbutazon/kg Tier auf die Inhalationszeiten beim Histamin- und Serotoninasthma des Meerschweinchens (10 Tiere)

Über neun Tage erstreckte sich der Versuch, bei welchem 100 mg Isopropylantipyrin/kg Meerschweinchen intraperitoneal injiziert wurden. Bereits nach einer Stunde ließen sich signifikante Hemmeffekte gegenüber Histamin und Serotonin erzielen. Das Maximum der Wirkung fand sich bereits nach drei Stunden. Die Histaminwerte waren nur bis zum zweiten Tage signifikant, während die Signifikanz der Serotoninwerte sich bis zum dritten Tage erstreckte (Abb. 5).

Die einmalige Applikation von je 100 mg Carisoprodol/kg Tier führte zu einer Zunahme der Inhalationszeiten gegenüber dem Histamin- und Serotonin-Aerosol, die nach einer Stunde signifikant waren und bis zum zweiten Tage auch signifikant blieben. Das Maximum der Inhalationszeiten wurde nach drei Stunden beobachtet. Nach fünf Tagen waren die Ausgangswerte wieder erreicht (Abb. 6).

Im folgenden Versuch wurde eine Mischung der vorher verwendeten Präparate hergestellt und intraperitoneal appliziert. Pro Kilogramm Tier wurden 100 mg Monophenylbutazon, 6 mg Dimethylaminoaethanolbitartrat, 100 mg Isopropylantipyrin und 100 mg Carisoprodol injiziert. Bereits nach einer Stunde ließen sich signifikante Werte ermitteln, welche bis zum sechsten Tage anhielten. Das Wirkungsmaximum wurde nach sechs Stunden beobachtet, nach acht Tagen waren die Ausgangswerte wieder erreicht (Abb. 7).

Bei Applikation von 20000 I. E. Trasylol/kg Tier stiegen die Inhalationszeiten gegenüber Histamin und Serotonin rasch an und erreichten bereits nach drei Stunden die höchsten Werte, welche bis zum zweiten Tage relativ hoch blieben. Die Wirkungsdauer betrug acht Tage. Signifikanz ließ sich für Histamin während eines Zeitintervalls von einer Stunde bis zum siebenten Tag nach Applikation errechnen,

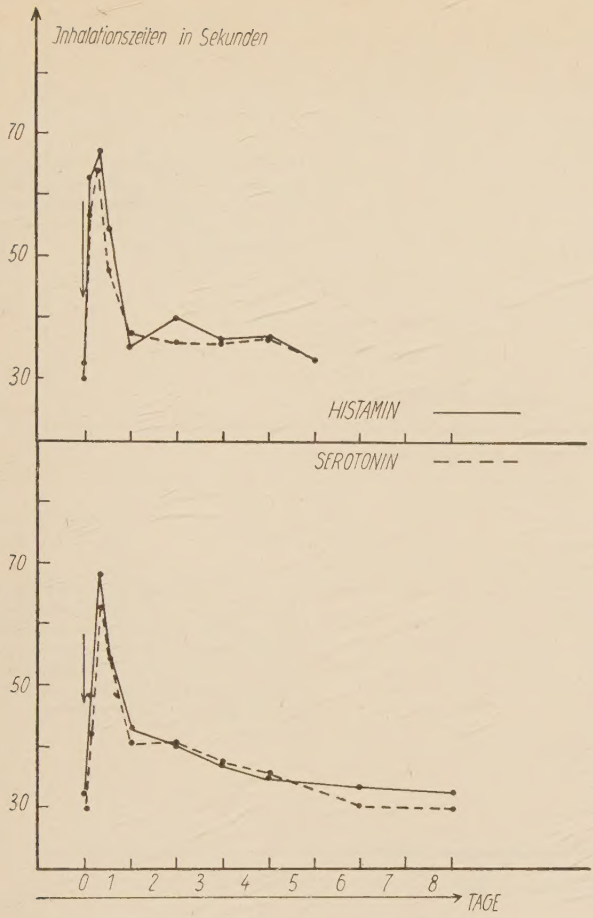

Abb. 4. Der Einfluß einer einmaligen Applikation von 6 mg Dimethylaminoaethanolbitartrat/kg Tier auf die Inhalationszeiten beim Histamin- und Serotoninasthma des Meerschweinchens (12 Tiere)

Abb. 5. Der Einfluß einer einmaligen Applikation von 100 mg Isopropylantipyrin/kg Tier auf die Inhalationszeiten beim Histamin- und Serotoninasthma des Meerschweinchens (12 Tiere)

während für Serotonin die signifikanten Werte zwar ebenfalls nach einer Stunde begannen, jedoch nach drei Tagen statistisch nicht mehr zu sichern waren (Abb. 8).

3,3 ml der Originalampulle Resplant/kg Tier führten zu einem raschen Anstieg der Inhalationszeiten, nach drei Stunden fand sich das Maximum des Histamin- und Serotoninantagonismus, die signifikante Wirkungsdauer betrug sechs Stunden (Abb. 9).

Die einmalige Applikation von 30 I. E. Pitressin/kg Tier ergab bereits nach fünfzehn Minuten einen steilen Anstieg mit signifikanten Werten. Nach einer Stunde wurde bereits das Maximum erreicht. Signifikanz konnte gegenüber Histamin bis zu drei Stunden, gegenüber Serotonin nur bis zu einer Stunde ermittelt werden (Abb. 10).

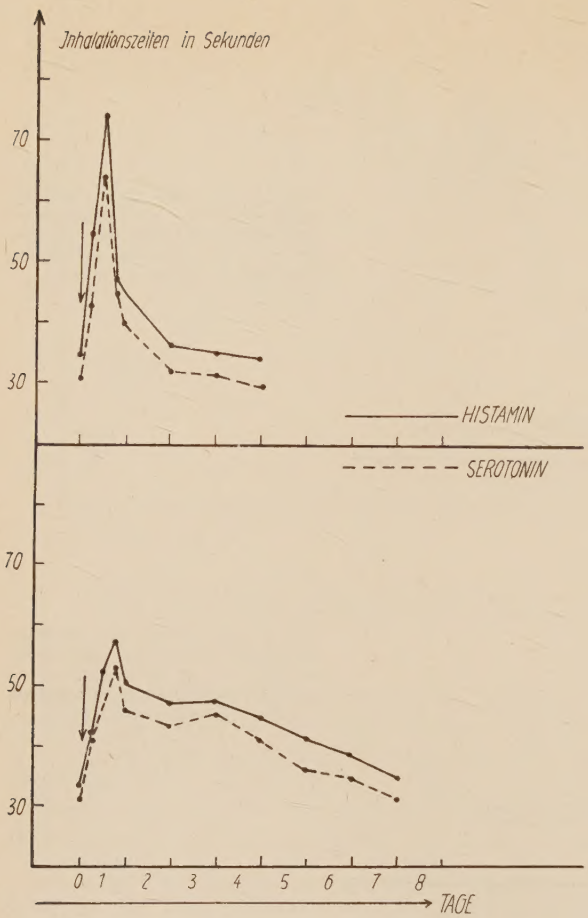

Abb. 6. Der Einfluß einer einmaligen Applikation von 100 mg Carisoprodol/kg Tier auf die Inhalationszeiten beim Histamin- und Serotoninasthma des Meerschweinchens (12 Tiere)

Abb. 7. Der Einfluß einer einmaligen Applikation von 100 mg Monophenylbutazon, 6 mg Dimethylaminoaethanolbitartrat, 100 mg Isopropylantipyrin und 100 mg Carisoprodol/kg Tier auf die Inhalationszeiten beim Histamin- und Serotoninasthma des Meerschweinchens (12 Tiere)

Diskussion

Aus den Untersuchungsergebnissen geht hervor, daß Monophenylbutazon, ebenso wie die bereits früher von uns geprüften Antiphlogistika, eine Hemmung von Histamin- und Serotonineffekten am Bronchialsystem von Meerschweinchen besitzt. Interessanterweise vermag es, ähnlich wie das Oxyphenbutazon (63), auch Azetylcholineffekte im gleichen Test antagonistisch zu beeinflussen (70). Inwieweit dieser Effekt mit einer muskelrelaxierenden Wirkung gekoppelt ist, muß noch offen bleiben. Trotz der umfangreichen pharmakologischen und klinischen Testungen (6, 11, 12, 30, 35, 53), die bislang mit Pyrazolonderivaten vorgenommen wurden, scheint das Wirkungsspektrum noch umfangreicher zu sein, als zunächst vermutet worden war. Der Wirkungsablauf, bzw. die Wirkungsdauer des Monophenylbutazons im Meerschweinchen-Asthmaversuch, läßt darauf schließen, daß diese Substanz etwa vier bis sechs Tage ihre Wirkung im Organismus zu entfalten vermag. Diese Befunde stimmen mit Untersuchungsergebnissen überein, wonach Monophenylbutazon noch am vierten Tag nach Applikation in geringen Mengen im Harn wiedergefunden

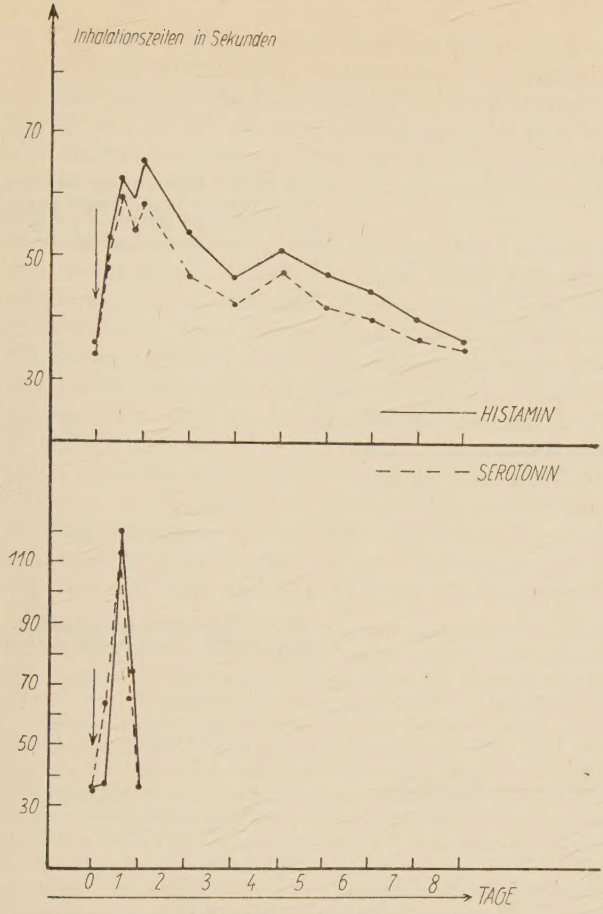

Abb. 8. Der Einfluß einer einmaligen Applikation von 20.000 I. E. Trasylol/kg Tier auf die Inhalationszeiten beim Histamin- und Serotoninasthma des Meerschweinchens (12 Tiere)

Abb. 9. Der Einfluß einer einmaligen Applikation von 3,3 ml der Originalampulle Resplant/kg Tier auf die Inhalationszeiten beim Histamin- und Serotoninasthma des Meerschweinchens (11 Tiere)

werden konnte. Die Applikation von 100 und 150 mg intraperitoneal ließ weder im Ablauf der Reaktion noch bezüglich des Ausmaßes der jeweiligen Hemmung von Histamin und Serotonin wesentliche Unterschiede erkennen. Es wurde bereits früher darauf hingewiesen, daß die Aufstellung von Dosiswirkungskurven unter Anwendung des verwandten Testverfahrens bei Gruppen von 12 bis 24 Tieren je Kollektiv nicht möglich ist (67).

Die wiederholte parenterale Applikation von Monophenylbutazon in täglichen Abständen ergab einen erheblichen Anstieg der Inhalationszeitmittelwerte bis auf das Fünffache der Ausgangswerte, wobei sich auch bei den einzelnen Injektionen ein jeweiliger Maximalwert etwa sechs Stunden nach der Applikation zeigte.

Auch Dimethylaminoaethanolbitartrat sowie Isopropylantipyrin besitzen einen kurzfristigen antagonistischen Effekt gegenüber Histamin und Serotonin, was sowohl gewisse Hinweise auf die Resorption dieser Substanzen als auch ihre Wirkungsqualitäten zuläßt.

Den bereits früher beschriebenen Hemmeffekt von Carisoprodol gegenüber Histamin und Serotonin konnten wir erneut bestätigen.

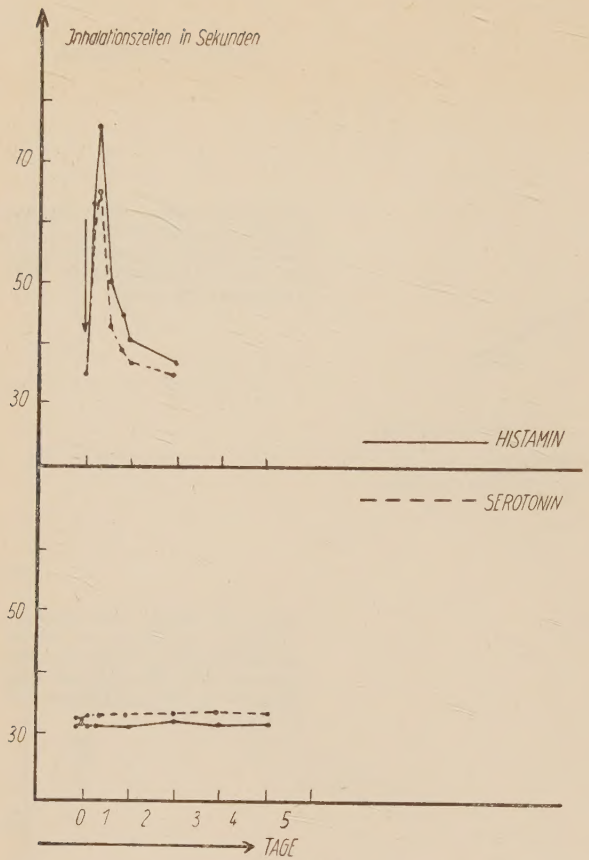

Abb. 10. Der Einfluß einer einmaligen Applikation von 30 I. E. Pitressin/kg Tier auf die Inhalationszeiten beim Histamin- und Serotoninasthma des Meerschweinchens (11 Tiere)

Abb. 11. Kontrollen der Inhalationsmittelwerte bei 12 unbehandelten Tieren

Die gemeinsame Applikation von Monophenylbutazon, Dimethylaminoaethanolbitartrat, Isopropylantipyrin und Carisoprodol zeigte keinen Kumulationseffekt der einzelnen Substanzen, allerdings fand sich ein Wirkungsablauf mit einem Maximum nach sechs Stunden und einer Wirkungsdauer von etwa sechs Tagen, wobei zwischen dem zweiten und vierten Tag kein kontinuierlicher Abfall zu beobachten war.

Der Kininantagonist Trasylol besaß interessanterweise auch einen gewissen Hemmeffekt gegenüber Histamin und Serotonin am Bronchialsystem des Meerschweinchens. Diese Versuchsergebnisse zeigen zugleich, daß Trasylol offenbar auch nach intraperitonealer Applikation vom Organismus resorbiert werden kann, um an von der Injektionsstelle entfernten Organen Wirkungen zu entfalten. Diese Befunde stimmen mit denen von *Werle* und Mitarb. (61) überein, wonach Trasylol auch bei s. c. Applikation ausreichend resorbiert werden kann.

Inwieweit schließlich der beim Pitressin festgestellte Antagonismus ein direkter oder indirekter ist, muß offen bleiben Es wäre zu diskutieren, daß entweder die Pitressinwirkung auf glattmuskelige Organe zu einer geringeren Ansprechbarkeit von anderen Substanzen innerhalb dieses Wirkungsbereiches führt, oder daß Pitressin zu einer allgemeinen Gewebsveränderung führt, die Schocksubstanzen, wie Histamin und Serotonin, nicht an den Ort ihrer Wirkung gelangen lassen.

Ungeklärt bleibt der Wirkungsmechanismus von Resplant, denn eine Hypophysenstimulierung allein könnte zwar den Histamin- und Serotoninantagonismus erklären, jedoch nicht die relativ hohe Azetylcholinhemmung, die selbst nach höheren Dosen von ACTH nur gering ausgeprägt ist (46, 64, 71). Eine Stimulierung der Kortikoidausscheidung konnte zwar im Harn von resplantbehandelten Patienten festgestellt werden (9, 23, 27), jedoch zeigte sich dieser Effekt nur etwa bei einem Drittel der untersuchten Fälle.

Insgesamt zeigen auch die vorliegenden Befunde am Meerschweinchen-Asthma, daß chemisch und pharmakologisch völlig differente Substanzen gewisse Hemmeffekte gegenüber Histamin, Serotonin und Azetylcholin am Bronchialsystem entfalten können, ohne daß der genaue Wirkungsmechanismus dieser Reaktion bisher bekannt ist. *Mathies* und andere konnten in umfangreichen Untersuchungen zeigen, daß Antiphlogistika die Hyaluronidase, d. h. die Gewebspermeabilität, zu beeinflussen vermögen (38, 39, 40, 43, 49). Für eine große Reihe von zur Zeit im Handel befindlichen Substanzen sind wohl viele der pharmakologischen Effekte bekannt, jedoch muß ihr Wirkungsmechanismus noch als unbefriedigt erklärt gelten, hierzu gehört u. a. Resplant. Die vorliegenden Ergebnisse mögen daher weitere Untersuchungen anregen. Insbesondere sollten seine Hemmeffekte auch an isolierten Organen, wie z. B. Meerschweinchenileum, Rattenuterus usw., geprüft werden. Damit ließe sich auch die Frage nach der Spezifität der hier beschriebenen Effekte klären.

Zusammenfassung: Der Histamin- und Serotoninantagonismus von Monophenylbutazon, Dimethylaminoaethanolbitartrat, Isopropylantipyrin sowie Carisoprodol wurde bei alleiniger und gemeinsamer intraperitonealer Applikation an Meerschweinchenkollektiven von je zwölf Tieren geprüft. Ein wesentlicher Kumulationseffekt der einzelnen Substanzen ließ sich nicht nachweisen.

Trasylol zeigte nach intraperitonealer Injektion einen rasch einsetzenden Hemmeffekt gegenüber Histamin und Serotonin. Die Wirkungen von Resplant waren im angewandten Testverfahren deutlich. Es bestand jedoch qualitativ keine absolute Parallele zu ACTH-Effekten, so daß der Wirkungsmechanismus nicht allein auf einem unspezifischen Reizeffekt zu beruhen scheint. Pitressin führte schließlich nach intraperitonealer Applikation zu signifikanten Hemmeffekten, die sofort einsetzten, jedoch nur bis zu drei Stunden nach Injektion anhielten.

Die Ergebnisse wurden diskutiert und mit den Testbefunden verglichen, die nach Anwendung chemisch oder pharmakologisch verwandter Substanzen gewonnen worden waren.

Summary: The histamine and serotonin antagonism of monophenylbutazone, dimethylaminoethanolbitartrate, isopropylantipyrine, and carisoprodol was tested by single and combined intraperitoneal application in guinea pig groups comprising 12 animals each. An essential cumulative effect of the individual substances could not be established.

Trasylol, after intraperitoneal injection, showed a rapid inhibitory effect on histamine and serotonin. The effects of Resplant were quite distinct in the applied testing procedure. Qualitatively, however, there existed no absolute parallel effects to ACTH so that it appears that the mechanism of action is not based on a nonspecific effect of ACTH stimulation alone.

Pitressin, after intraperitoneal application, led eventually to significant inhibitory effects which set in immediately but lasted only for periods of up to three hours following injection.

The results are discussed and compared with those obtained after application of chemically or pharmacologically related substances.

Literatur

(1) *Abranowitz, S.:* Amer. J. med. Sci. **242**, 612 (1961). – (2) *Awani, O. E.:* Ther. d. Gegenw. **101**, 111 (1962). – (2a) *Bergner, D., L. Zicha, H. Kratsch* und *P. Miller:* Allergie u. Asthma **10** (1964). – (3) *Bernard, A.,* et *H. Arroyo:* Presse med. (Paris) **70**, 2698 (1962). – (4) *Bhoola, K. D., J. D. Calle* and *M. Schachter:* J. Physiol. **152**, 75 (1960). – (5) *Bhoola, K. D., J. D. Calle* and *M. Schachter:* J. Physiol. **149**, 80 (1959). – (6) *Burns, J. J., T. F. Yü, P. G. Dayton, A. E. Gutman* and *B. B. Brodie:* Ann. N. Y. Acad. Sci. **86**, 253 (1960). – (7) *Chryssanthou, C.,* et *W. Antopol:* Fed. Proc. **20**, 261 (1961). – (8) *Clark, G. A.:* J. Physiol. **66**, 274 (1928). – (9) *Damm, G., F. Semmler, U. Becker, H. W. Koeppe* und *G. Trunzler:* Med. Klinik **55**, 1543 (1960). – (10) *Davis, W. D., R. Gorlin, R. Reichman* and *J. P. Storaasli:* New Engl. J. Med. **256**, 108 (1957). – (11) *Domenjoz, R.:* Arch. Exper. Path. Pharm. **255**, 14 (1955). –

(12) *Domenjoz, R.:* Ann. N. Y. Acad. Sci. **86**, 263 (1960). – (13) *Forell, M. M.:* Klin. Wschr. **39**, 47 (1961). – (14) *Forell, M. M.:* Dt. med. Wschr. **86**, 981 (1961). – (15) *Forell, M. M.:* Conf. Struct. Funct. Biol. Act. Pept. 22. 3.–24. 3. 1962 (New York). – (16) *Frey, E. K.:* Med. Klin. **57**, 875 (1962). – (17) *Friebel, H.:* Histamin und anaphylaktischer Schock. Stuttgart, 1962. – (18) *Friedman, S. M., H. Pauls* und *B. C. Vancouver:* Amer. Heart J. **44**, 131 (1952). – (19) *Glaser, E.:* Ärztl. Praxis **52**, 2560 (1961). – (20) *Gromotka, R.,* und *L. Demling:* Klin. Wschr. **40**, 456 (1962). – (21) *Gülzow, M., H. J. Trettin, K. Diwok:* Klin. Wschr. **39**, 597 (1961). – (22) *Gülzow, M., H. J. Trettin, K. Diwok:* Z. exper. Med. **134**, 549 und 562 (1961). – (23) *Hammerl, H.,* und *O. Pichler:* Ärztl. Forsch. **15**, 538 (1961). – (24) *Haverback, B. J., B. Dyce, H. F. Bundy, S. K. Wirtschafter, H. A. Edmondson:* J. Clin. Invest. **41**, 972 (1962). – (25) *Herxheimer, H. J.:* Physiol. **128**, 433 (1955). – (26) *Hladovec, J.,* und *V. Mansfeld:* Z. inn. Med. **15**, 312 (1960). – (27) *Hübner, B.:* Ärztl. Praxis **14**, 1200 (1962). – (28) *Kallós, P.,* und *W. Pagel:* Act. med. Scand., Stockholm, **91**, 292 (1937). – (29) *Kehne, J. H., F. A. Hughes* und *M. L. Gomperts:* Surgery **39**, 917 (1956). – (30) *Kersten, H.,* und *H. J. Staudinger:* Z. Rheumaforsch. **16**, 259 (1957). – (31) *Kladetzky, A.:* Fortschr. Med. **79**, 23 (1961). – (32) *Koeppe, H. W., G. Trunzler, G. Damm* und *F. Semmler:* Med. Klin. **55**, 1543 (1960). – (33) *Kraut, H., W. Koerbel, W. Scholtan* und *F. Schultz:* Hoppe-Seylers Z. physiol. Chemie **321**, 90 (1960). – (34) *Kraut, H.,* und *W. Koerbel:* Z. physiol. Chemie **312**, 161 (1958). – (35) *Lindner, J., A. von Schweinitz* und *M. Eckstein:* Klin. Wschr. **36**, 675 (1958). – (36) *Löw, J.:* Med. Klin. **52**, 1928 (1957). – (37) *Löw, J.:* Ärztl. Praxis **13**, 385 (1961). – (38) *Mathies, H.:* Z. ges. exper. Med. **131**, 118 (1959). – (39) *Mathies, H.,* und *M. Vogel:* Z. ges. exper. Med. **133**, 32 (1960). – (40) *Mathies, H., J. Biechele* und *M. Hartmann:* Ärztl. Forsch. **14**, 160 (1960). – (41) *Maurer, W.:* Arzneim.-Forsch. **12**, 23 (1962). – (42) *Mc. Michael, J.:* J. Physiol. **75**, 241 (1932). – (43) *Mohring, D.:* Ärztl. Forsch. **12**, 68 (1958). – (44) *Rechenberg, H. K. v.:* Butazolidin (Phenylbutazon). Stuttgart, 1961. – (45) *Ribot, S., H. Green, J. M. Small* und *S. Abranowitz:* Amer. J. med. Sci. **242**, 612 (1961). – (46) *Scheiffarth, F., L. Zicha, G. Schott, E. Schmid* und *U. Almus:* Arzneim.-Forsch. **11**, 595 (1961). – (47) *Schmid, E., L. Zicha, F. Scheiffarth* und *O. Büttner:* Arzneim.-Forsch. **9**, 474 (1959). – (48) *Schön, H., F. Legler, E. Roller, F. Scheiffarth* und *G. Berg:* Clin. Chim. Act. **7**, 571 (1962). – (49) *Schoetensack, W.:* Arch. exp. Path. Pharm. **4**, 365 (1958). – (50) *Semmler, F.,* und *G. Damm:* Med. Klin. **56**, 1505 (1961). – (51) *Shaldon, S.,* und *S. Scherlock:* Lancet **1960**, 222. – (52) *Stüttgen, G.,* und *H. Tietz:* Klin. Wschr. **40**, 1206 (1962). – (53) *Trethewie, E. R.:* The Australian J. of Exper. Biol. and Med. Sci. **35**, 541 (1957). – (54) *Wakim, K. G., C. Denton* und *H. E. Essex:* Amer. Heart J. **47**, 77 (1954). – (55) *Weiner, E.:* Med. Mschr. **17**, 38 (1963). – (56) *Werle, E.:* Conf. Struct. Funct. Biol. Act. Pept. 22. 3.–24. 3. 1962 (New York). – (57) *Werle, E.,* und *B. Kaufmann-Boetsch:* Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **319**, 52 (1960). – (58) *Werle, E.,* und *J. Trautschold:* Münch. med. Wschr. **103**, 773 (1961). – (59) *Werle, E.,* und *W. Appel:* Z. Naturforsch. **14**, 385 (1959). – (60) *Werle, E., W. Appel* und *E. Happ:* Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper. Path. Pharm. **234**, 264 (1958). – (61) *Werle, E., H. Meyer:* Intern. Pankreassymposion 24. 5. bis 26. 5. 1963 (Erlangen). – (62) *Zicha, L.:* Therap. d. Gegenw. **100**, 213 (1961). – (63) *Zicha, L.,* und *B. Bregulla:* Arzneim.-Forsch. **12**, 474 (1962). – (64) *Zicha, L., F. Scheiffarth, K. Metzler, D. Bergner* und *F. Schepp:* Arzneim.-Forsch. **13**, 460 (1963). – (65) *Zicha, L., F. Scheiffarth, E. Schmid, U. Alms* und *G. Schott:* Arzneim.-Forsch. **11**, 598 (1961). – (66) *Zicha, L., F. Scheiffarth, E. Schmid, H. Koschera* und *N. Graf:* Arzneim.-Forsch. **10**, 728 (1960). – (67) *Zicha, L., E. Schmid, F. Scheiffarth, N. Graf* und *H. Koschera:* Arzneim.-Forsch. **10**, 831 (1960). – (68) *Zicha, L., F. Scheiffarth, E. Schmid* und *W. Weschta:* Arzneim.-Forsch. **10**, 890 (1960). – (69) *Zicha, L., F. Scheiffarth, F. Schepp, D. Bergner* und *K. Metzler:* Allergie u. Asthma **9**, 73 (1963). – (70) *Zicha, L., H. Kratsch* und *P. Miller:* Therapiewoche **12**, 651 (1962). – (71) *Zicha, L., F. Scheiffarth* und *E. Schulze:* Arzneim.-Forsch. **12**, 1177 (1962).

Bei der Schriftleitung eingegangen am 30. 1. 1964.
Anschrift der Verfasser: Med. Univ.-Klinik Erlangen, Krankenhausstraße.

ALLERGIE UND ASTHMA
Jährlich erscheint ein Band mit 6 Heften. Bezugspreis pro Band DM 28,—, zuzüglich Postgebühren

Günther, Kirstein & Wendler, Leipzig O 27, Schönbachstraße 50 (III/18/149). ZLN 1381

L e b e n s l a u f

Am 30. April 1935 wurde ich als Sohn des Zahnarzt Franz Miller und seiner Ehefrau Else, geb. Kratzer, in Langenargen am Bodensee geboren. Von 1941 - 1945 besuchte ich die Volksschule in Langenargen, von 1946 - 1951 das Jesuiten-Kolleg in St. Blasien/ Schwarzwald. 1951 wechselte ich auf das Gymnasium Lindau über, wo ich im Juni 1956 die Reifeprüfung bestand. Die ersten beiden Semester meines Studiums der Zahnmedizin absolvierte ich an der Universität Tübingen. Seit dem Wintersemester 1957/58 studierte ich an der Friedrich - Alexander - Universität, wo ich im März 1960 das Physikum und im April 1963 das Staatsexamen der Zahnheilkunde mit der Note "gut" ablegte.